Lane Medical Lib

Aus der Klinik für Hautkranke zu Giessen
Direktor: Prof. A. Jesionek

STANFORD UNIVERSITY SEP 1933 LIBRARY

Über einen Fall von

LUPUS MILIARIS DISSEMINATUS

mit Versuchen über Prokutine und Antikutine

*

DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät der Hessischen Landes-Universität zu Giessen

vorgelegt von

ALEXANDER SMILOVITS

geboren in

CORBU (SIEBENBÜRGEN)

GIESSEN 1926.

DIP. ADOLF SONNENFELD S. A., ORADIA-MARE

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Hessischen Landesuniversität zu Giessen

Referent: Privatdozent Dr St. Rothman

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154005_0264

Meinen lieben Eltern
gewidmet

Der Lupus miliaris disseminatus (L. m. d.) faciei gehört zu den seltensten Arten der Hauttuberkulose. Die Krankheit ist unter diesem Namen zuerst im Jahre 1878 von *Tilbury Fox* beschrieben worden, der allein auf Grund des klinischen Befundes die tuberkulöse Aetiologie des Leidens erkannt hat. *E. Finger* hat als erster, durch Nachweis der Tuberkelbazillen (TB) im Schnittpräparat den Beweis für die tuberkulöse Aetiologie erbracht.

Das von *Kaposi* unter dem Namen Akne teleangiektodes beschriebene Krankheitsbild (1890) scheint eine Verietät des L. m. d. zu sein.

Bis 1910 konnte *Löwenberg* aus der ganzen Literatur nur 30 Beobachtungen über L. m. d. sammeln. Seither ist eine grosse Anzahl von Fällen hinzugekommen, die zuletzt von *L. Kumer* einer zusammenfassenden Bearbeitung unterzogen worden sind. Immerhin sind noch manche Umstände über das Wesen und die Pathogenese dieses seltenen Leidens unaufgeklärt geblieben, und so dürfte jeder weitere Klinisch genau beobachtete Fall für die Forschung von Bedeutung sein.

Im Nachfolgenden sei ein von mir beobachteter Fall der Giessener Hautklinik beschrieben, bei welchem ich auch Gelegenheit hatte, einige Versuche über die Immunitätsverhältnisse beim L. m. d. anzustellen.

I. Klinik, Histologie und Verlauf.

Anamnese. Der 27 j. Lehrer R. Th. kam zuerst am 16. III. 1926 zur Untersuchung in die Klinik.

Familienanamnese in Bezug auf Tuberkulose völlig negativ: Vater † an Grippe, Mutter und Schwester gesund. Auch sonst in der Familie keine Tuberkulose, keine Erbkrankheiten.

Patient selbst hatte als Kind Masern, sonst war er immer gesund. Beim Militär einmal Verschüttung und Rippenfellentzündung. Beim Sturz vom Fahrrad (1920) Verletzung am Kinn. 1924 Grippe ohne Lungenkomplikationen.

Im August 1925 plötzliche Anschwellung beider Ohrspeicheldrüsen. Nach 4 Wochen — inzwischen warme Umschläge — hat ihm ein Arzt Einreibungen mit J. K. verordnet; auch innerlich hat er Jodkali genommen. Danach sind die Drüsenschwellungen zurückgegangen. Patient hat etwa 2—3 Wochen lang J. K. genommen. Es bestanden damals 1 2 knötchenförmige „Pickeln" im Gesicht. Bald darauf, traten mehrere solche Knötchen auf, andere verschwanden wieder. Von Dezember bis Januar traten immer mehr und mehr Knötchen auf, sodass bis Ende Januar das ganze Gesicht dicht mit Knötchen besät war. Es wurden ihm Zinkpaste, Resorzinn-Salicyl-Schwefelsalbe verordnet. Auch hat er auf ärztlichen Rat hin Sulfur. jod. D. 4 genommen. Alle bisherigen Massnahmen blieben jedoch ohne Erfolg.

Der Ausschlag schmerzt und juckt nicht.

Befund: Vom 16. III. 1926: Mittelgrosser kräftig gebauter Mann in gutem Ernährungszustand. Die Brust dehnt sich gut und gleichmässig aus. Die Lungengrenzen sind gut verschieblich. Auskultatorisch und perkutorisch kein pathologischer Befund. Im Röntgenbild völlig normale Verhältnisse. Die Herzgrenzen sind nicht verbreitert. Töne rein. Abdomen: lässt sich leicht eindrücken. Nicht druckempfindlich. Leber und Milz o. B. Reflexe in Ordnung. Mund- und Rachenschleimhaut o. B.

Hautstatus: Die Hautaffektion ist ausschliesslich im Gesicht und an den oberen Halspartien lokalisiert. Sie setzt sich aus zwei verschiedenartigen Effloreszenzen zusammen:

I. Die mittlere Partien der Wangen, die Kinngegend, die oberen Augenlider und die untere Hälfte der Stirn sind mit einzelstehenden Knötchenförmigen Erhabenheiten ziemlich dicht besät, im Ganzen 40—50 Knötchen. Die Knötchen sind stecknadelkopf- bis bohnengross, sie sind bräunlich-rot verfärbt, bei Glasdruck behalten sie eine apfelgeleeartige Farbe zurück, die auch beim stärkeren Druck nicht verschwindet. Die Knötchen sind zum Teil leicht, halbkugelig erhaben, zum Teil auch ganz flach, als würden sie nur Flecke sein. Bei der Sondenprobe

erweist sich das Infiltrat als weich matsch und brüchig. Das Zentrum vieler Knötchen ist leicht eingesunken und mit einem Schüppchen bedeckt. An der Oberfläche mancher Knötchen finden sich milienartige Gebilde: Epithelzysten, die bei der oberflächlichen Betrachtung zunächst als Pustelchen (Aknepustelchen) imponieren. Bei genauerer Untersuchung sieht man aber, dass es mit dicker Hornschicht bedeckte Hohlräume sind, aus denen sich beim Anstechen eine bröckelige Masse entleert. Der Inhalt einiger dieser zystischen Bildungen ist jedoch vereitert. Auch zeigt sich bei genauerer Betrachtung, dass die Knötchen in gar keiner Beziehung stehen zu den Follikeln, obwohl das Gesamtbild bei oberflächlicher Betrachtung an eine Akne denken lässt.

II. Zwischen diesen kleinen Effloreszenzen finden sich an der Stirn zwei, am Halse bzw. in der Kinngegend mehrere kleine über haselnuss — bis wallnussgrosse kutan — subkutane Knoten über welche die Haut bläulichrot verfärbt ist. Die Knoten sind über ihre Unterlage (Periost-Fascien) frei verschieblich, dagegen mit der Haut fest verlötet. Bei der Punktion der Knoten gewinnt man an einigen Stellen eine bröckelige, käsige Masse. Der Ausstrich dieser Masse zeigt im mikroskopischen Bilde gar keine Zellen. Es handelt sich um eine amorphe Masse, die sich mit Eosin gut färben lässt. Andere Punktate sind etwas flüssiger; in diesen finden sich auch vereinzelt Leukozyten. Die grösseren Knoten wölben die Haut halbkugelig vor, wodurch eine beträchtliche Verunstaltung des Gesichtes bezw. des Gesichtsausdruckes entsteht. An Stelle der grösseren Spannung zeigen die grösseren Knoten hie und da geschlängelte bläuliche Teleangiektasen.

Histologie: Untersucht wurden zwei kleine kutane Knötchen und ein wallnussgrosser kutan-subkutaner Knoten der Stirn, der in toto ausgeschält wurde. Bereits bei der Exzision liess sich feststellen, dass es sich um ein mit einer festen, straffen bindegewebigen Kapsel umhülltes Gebilde handelt. Beim Durchschneiden des Knotens fand ich mikroskopisch im Zentrum eine verkäste Masse, an der Peripherie zunächst etwas matsches, breiiges Gewebe, welches gegen den Rand zu immer kompakter wurde und schliesslich ohne scharfe Grenze in die bindegewebige Kapsel überging.

Die histologische Untersuchung der kleinen und grossen Knoten, zeigt ein durchwegs einheitliches und klares Bild. Es handelt sich z. T. um kutane, ganz oberflächliche unter der Epidermis gelegene, z. T. auch um tiefere kutane *Tuberkel* in regelmässiger *kreisförmiger Anordnung* wie wir sie weder beim Lupus vulgaris (L. v.), noch bei anderen Formen der Hauttbc. zu sehen bekommen. Im Gegensatz zum L. v. fällt ausserdem die *starke Tendenz zur Verkäsung* auf. Die Tuberkel sind zum grösseren Teil, etwa bis zur Hälfte ihres Umfanges zentral verkäst. Um die verkäste Zone herum finden

sich epitheloide Zellen, vermengt mit einzelnen *Langhanschen* Riesenzellen. Am Rande des Tuberkels sehen wir einen auffallend starken Lymphozytenwall; um diesen Wall herum findet man stellenweise eine aus bindegewebigen Fasern bestehende, mehr oder weniger stark ausgebildete Kapsel, wodurch eine *äusserst scharfe Abgrenzung des Tuberkels* entsteht. Die Fasern verlaufen nicht um den ganzen Tuberkel herum, so dass an manchen Stellen die scharfe Abgrenzung nur durch den Lymphozytenwall bedingt ist.

Die Form der Einzeltuberkel ist durchwegs kreisrund, doch finden wir auch Konfluenz einzelner Tuberkel, so dass hieraus grössere und auf den ersten Blick weniger regelmässige Gebilde entstehen. Ein Einzelknoten ist in der Abbildung 1., ein aus der Konfluenz mehrerer Tuberkel entstandener Herd in der Abb. 2., wiedergegeben.

Ein exzidierter Knoten wurde in Serienschnitten aufgearbeitet, um einen eventuellen Zusammenhang des tuberkulösen Infiltrats mit grösseren Gefässen nachweisen zu können. Im Gegensatz zu *A. Kraus, Arndt* u. a. ist es mir nicht gelungen einen solchen Zusammenhang nachzuweisen.

Fünfzig Schnitte aus den kleinen Knötchen wurden *nach Ziehl-Neelsen gefärbt* und auf Tuberkelbazillen genauestens untersucht. *TB oder Bröckelchen derselben konnten nirgends nachgewiesen werden.*

Tierimpfungen sind mit exzidiertem kleinen Knoten und mit dem Punktat grosser Knoten durchgeführt worden. Am 18. III. wurden zwei Meerschweinchen mit der Aufschwämmung eines feinzerstückelten Knötchens in je einen ccm phys. Kochsalzlösung, intraperitoneal geimpft. Am 22. III. wurde das erste Tier noch mit 0,2 ccm des Punktats eines grossen Knotens i. p. gespritzt. Im Ausstrich dieses Punktats fanden sich Detritus, gruppenweise vereinzelt Leukozyten; in einer Reihe von Ausstrichen die z.T. nach *Ziehl-Neelsen,* z.T. nach *Gram* gefärbt waren, konnten keine TB und keine anderen Bakterien gefunden werden. *Beide Tiere sind Ende Juli, also 3½ Monate nach der Impfung vollständig gesund,* frisch und fresslustig; das erste Tier hat gesunde Jungen geworfen.

Verlauf: Der Patient wurde am 16. III. 1926 in die Klinik aufgenommen und blieb bis zum 28. IV. 1926. in stationärer Behandlung. Während dieses sechswöchigen Aufenthaltes in der Klinik hat sich im Krankheitsbild nicht die geringste spontane Veränderung gezeigt. Es war weder eine Tendenz zur Ausdehnung, noch zur Involution zu erkennen. Höchstens, dass grössere Knoten sich im Laufe dieser 6 Wochen mehr erweichten und immer deutlichere Fluktuation zeigten.

Zuerst wurde die *Tuberkulinempfindlichkeit* des Patienten mit intrakutanen Alttuberkulin (AT) Injektionen in der Verdünnung 1:10000 und 1:1000 geprüft: 17. III.: AT intrakutan 1:10000. 18. III.: keine lokale und keine Herdreaktion.

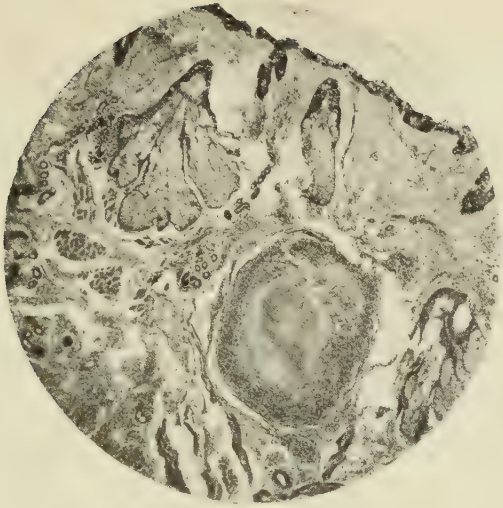


Abb. 1.
Leitz Obiektiv No. 3, Okular No. 3
82-male Vergrösserung

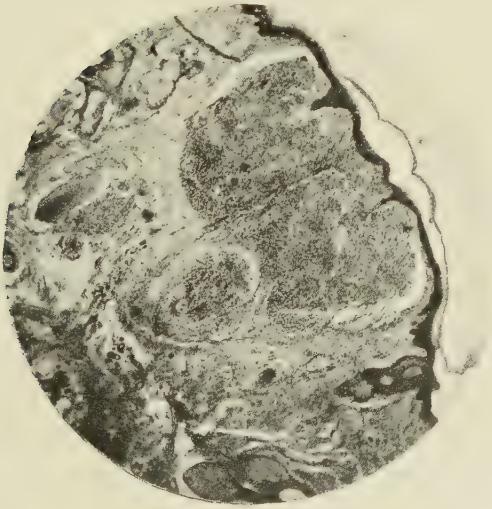


Abb. 2.
Leitz Obiektiv No. 6, Periplan-Okular No. 6
250-male Vergrösserung.

Die mikroskopische Aufnahmen wurden von den Optischen Werken **Leitz** *in Wetzlar angefertigt.*

Temperaturzacke am Nachmittag bis 37.2°. Am Abend intrakutane AT Inj. 1:1000, nach 2 Stunden steigt die Temperatur bis 37,9°; am 19. III. an Stelle beider Impfungen linsengrosse Rötung. Temperatur wieder normal. Da gestern eine Probeexzision stattgefunden hat, ist nicht mit Sicherheit zu sagen, ob die Temperaturerhöhung auf Tuberkulin zurükzuführen ist. Jedenfalls war während der Temperatur *nicht die Spur einer Herdreaktion zu erkennen.* Dagegen waren die Stichreaktionen sehr deutlich.

Am 20. III. sind die Lokalreaktionen noch etwas deutlicher ausgeprägt; an der Stelle der Lsg. 1 : 1000 findet sich ein gut bohnengrosses, lebhaft gerötetes etwas schmerzhaftes Knötchen; an der Injektionsstelle mit der Lsg, 1 : 10000 linsengrosse Infiltration mit bläulichroter Verfärbung und bläulichem Hof.

Therapie: 1. Arsen hat der Patient 12 Wochen lang in Form von Sol. arsen. Fowleri. aqua. amygd. amar. aa. 3 + Tg 5 Tr. genommen. Eine nachweisbare Beeinflussung des Krankheitsherdes fand durch die As-Medikation nicht statt.

2. Es wurde auch versucht, die einzelnen Knötchen mittels Diathermie zu zerstören. Es sind im Ganzen 10 bis 12 oberflächliche Knötchen auf diese Weise behandelt worden. Im allgemeinen verlief dieser Versuch völlig erfolglos. Denn es gelang zwar einige Knötchen restlos zu zerstören, wenn man mit der Diathermienadel besonders umfangreich und besonders tief gearbeitet hat. Es blieben aber dann tiefe, eingesunkene Narben zurück und dadurch entstand ein kosmetisch so unvorteilhaftes Resultat, dass man sich fragen musste, ob es nicht besser ist, die Knoten unberührt zu lassen. Wir haben daraufhin einen Versuch mit der oberflächlichen und weniger umfangreichen Zerstörung sowohl mit Diathermie, wie mit dem Elektrokauter und mit der elektrolytischen Nadel gemacht. Auch dieser Versuch missglückte vollständig, da bei dieser Behandlungsmethode die Knötchen in ihrem Aussehen kaum beeinflusst wurden, ja am Rande der Effloreszenzen eine geringe Tendenz zur weiteren Ausdehnung sich zeigte.

3. Es wurden auch lokale Belichtungen mit der *Bach*schen Quecksilberdampflampe durchgeführt, ohne Erfolg. Da alle bisherigen therapeutischen Versuche völlig fehlgeschlagen hatten, versuchten wir die Krankheit durch eine Tuberkulinbehandlung zu beeinflussen, zumal Patient eine ziemlich lebhafte lokale- und allgemeine Reaktionsfähigkeit auf Tuberkulin zeigte.

4. Die Tuberkulinbehandlung wurde vom 7. V. 1926 ab ambulant durchgeführt.

Am 7. V.: 0,1 mg AT. i. M.; am 8. V. auf die erste Einspritzung erfolgte nicht die geringste Reaktion. 1,0 mg AT i. M. — 11. V. Wiederum gar keine Reaktion, auch nicht die geringste therapeutische Beeinflussung. 3,0 mg AT i. M. — Am

selben Abend steigt die Temperatur bis 39,8°, am 12. V. bleibt sie unter mässigen Schwitzen andauernd um 39° herum; höchste Temperatur 39,2°. Äusserst hochgradige Kopfschmerzen, besonders in der Augengegend.

13. V. Allmählicher Temperaturabfall bis 36,9°, am 14. V. Temperatur ist normal.

Während der Fieberattacke war der Kopf stark gerötet, aber nur diffus, wie auch sonst die Gesichtshaut fieberender Kranken gerötet zu sein pflegt. *Von einer Herdreaktion*, stärkerem Hervortreten, oder Rötung der Einzelherde *war nicht die Spur vorhanden.*

Der Fieberanfall hat den Patienten bedeutend geschwächt. Er fühlte sich etwa 2 Wochen hindurch sehr matt und elend, erholte sich dann ganz allmählich; eine therapeutische Beeinflussung ist nicht im Geringsten erfolgt.

5. Seit Juni nimmt der Patient Sonnenbäder. Die Herde scheinen seither mehr und mehr abzuflachen. Ein endgültiges Urteil über den Wert dieser Behandlung kann aber noch nicht gefällt werden.

Wenn wir zunächst über die Art der Erkrankung, die in dem beschriebenen Falle vorliegt, uns Rechenschaft ablegen wollen, so besteht darüber gar kein Zweifel, dass es sich um dasjenige Krankheitsbild handelt, welches zuerst, — wie oben erwähnt — von *Tilbury Fox* als L. m. d. (1878) beschrieben worden ist. Heute wird in der neueren Literatur nur der zutreffende Name Lupus miliaris disseminatus gebraucht, während der von *Kaposi* für die mit Teleangiektasien einhergehenden Fälle geprägter Name: Akne teleangiektodes allgemein verlassen worden ist. Auf die klinischen Eigenschaften, des in der Literatur beschriebenen entsprechenden Fällen, brauche ich hier nicht näher einzugehen, da eine monographische Darstellung dieses Themas durch *K. Kumer* im Jahre 1923 erfolgt ist. Es genügt wohl darauf hinzuweisen, dass der L. m d. ein scharf umschriebenes Krankheitsbild ist, über dessen Identität mit der Akne teleangiektodes der älteren Autoren kein Zweifel bestehen kann.

Mein Fall entspricht in allen Einzelheiten den in der Literatur wiedergegebenen Fällen.

Vor allem sind es die lupusknötchenähnlichen Gebilde, die ganz vereinzelt, also im strengsten Sinne des Wortes disseminiert, ohne jede entzündliche Reaktion, ohne Tendenz zur Vergrösserung, zur Konfluenz oder zur Involution und zur Narbenbildung, ganz träge in der Haut liegen, äusserst charakteristisch für dieses Krankheitsbild.

Die Ähnlichkeit mit den Lupusknötchen ist, gerade wegen des Mangels an der Tendenz zur weiteren Entwicklung, bei

genauerer Beobachtung, eigentlich nicht sehr gross. Die Zeichen, die für die lupöse Effloreszenz als charakteristisch gelten, finden wir zwar auch hier wieder: die rotbraune Verfärbung, die bei Glasdruck in eine apfelgeleeartige gelbbraune Farbe übergeht, die morsche Beschaffenheit und Brüchigkeit des Infiltrats. Aber schon die etwas deutlichere braune Farbe bei der Diaskopie dann die verhältnismässig häufige Zysten- bzw. Pustelbildung an der Kuppe des Knötchens, an manchen Stellen wiederum die zentrale Einsenkung des Infiltrats, verleiht den Einzeleffloreszenzen des L m. d. einen fremdartigen Charakter, wodurch sie kaum mit L.v. Knötchen verwechselt werden können. Betrachten wir nicht die Einzeleffloreszenzen für sich, sondern das ganze Krankheitsbild, so sind besonders die strenge Disseminierung, der Mangel an weiteren Entwicklung und besonders der Mangel an narbiger Athrophie sichere Unterscheidungsmerkmale dem L. v. gegenüber, der zwar auch in disseminierter Form auftreten kann, dann aber gewöhnlich nicht auf das Gesicht lokalisiert ist und doch wie jene Gleichmässigkeit in Grösse, Form und Beschaffenheit der Einzeleffloreszenzen und nicht jenen absoluten Mangel zur Konfluenz und zur Involution zeigt, wie wir das beim L. m. d. sehen.

Ein weiteres charakteristisches Merkmal unseres Krankheitsbildes sind die grösseren kutan-subkutanen Knoten, die unregelmässig zerstreut zwischen den rein kutanen, gelbbraunen Knötchen gelegen sind und deren Zentrum verkäst ist.

In Bezug auf diese grösseren Knoten ist mein Fall besonders bemerkenswert, weil da diese *kutan-subkutanen Knoten zu einer ganz besonderen Grösse sich entwickelt haben.* Die Knoten der in der Literatur angegebenen Fälle sind durchschnittlich erbsengross nur selten grösser. Die Beschreibung von hasel- bis wallnussgrossen Knoten habe ich in der Literatur nirgends finden können. Das ist aber auch der einzige Umstand, in welchem mein Fall sich von den anderen Fällen der Literatur unterscheidet.

Die histologische Untersuchung bot ein ganz charakteristisches, von früheren Fällen her bekanntes Bild: klassische Tuberkel in der Kutis von äusserst regelmässiger Anordnung und mit zentraler Verkäsung. Das Bild so regelmässig aufgebauter isolierter Tuberkel finden wir bei keiner anderen Form der Hauttbc., ganz abgesehen davon, dass eine Verkäsung in der Haut sonst so gut wie nie gefunden wird. So können wir sagen, dass auch das histologische Bild des L. m. d. äusserst charakteristisch ist. Gewissermassen als ein Gegenstück zur scharfen Abgrenzung der Einzeleffloreszenzen im klinischen Bilde finden wir im histologischen Präparat eine Art Abkapselung durch dicht angeordnete Bindegewebsfasern und dort wo diese fehlen, durch einen stark entwickelten und scharf abgesetzten Lymphozytenwall.

Ein weiteres Charakteristikum ist die ausserordentliche Schwierigkeit die TB in den Krankheitsherden nachzuweisen. Der Umstand, dass unter den Fällen der Literatur die Zahl der Fälle, bei denen der Nachweis der TB gelungen ist, eine verschwindend kleine ist, spricht in dem Sinne, dass Bazillen nur in äusserst geringer Zahl in den Krankheitsherden vorhanden sind. *Mir selbst ist der Nachweis der TB. weder im Schnittpräparat noch durch den Tierversuch geglückt.*

Die im Verhältnis zum L. v. *geringe Tuberkulinempfindlichkeit* meines Falles entspricht ebenfalls dem, was wir darüber aus den Fällen der Literatur wissen. Die L. m. d.-Herde reagieren nicht auf Tuberkulin, dagegen erhalten wir ganz erhebliche Stich- und Allgemeinreaktionen. Die Stich- und Allgemeinreaktionen meines Patienten sind noch wesentlich grösser als der Durchschnitt der bekannt gewordenen Fälle.

Schon bei diagnostischen intrakutanen Injektionen fiel der Gegensatz auf, zwischen den deutlichen Stich- und Allgemeinreaktionen und den absoluten Mangel an Herdreaktionen. Noch viel auffälliger war das Verhalten gegenüber den therapeutischen i. M. Einspritzungen: auf 0,1 mg. und 1,0 mg. AT. nicht die geringste Reaktion; auf 3,0 mg. ganz unerwarteter Weise ein schweres toxisches Krankheitsbild mit hohem Fieber und schwerer Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes, aus dem sich der Patient nur nach mehreren Wochen völlig erholt. Dabei nicht die geringste Herdreaktion, keine Spur einer therapeutischen Beeinflussung, keine Provokation irgendwelcher latenter tuberkulöser Krankheitsherde.

Das Verhältnis, des L. m. d. zu anderen Formen der Hauttuberkulose.

Schon das eigenartige Verhalten dem Tuberkulin gegenüber und die ausserordentliche Armut an TB. weist dem L. m. d. eine besondere Stellung im Rahmen der Hauttbc. zu. Eine genauere Präzisierung dieser Stellung ist ausserordentlich schwierig, da wir über die Ursache der Vielgestaltigkeit der Hauttbc. nur sehr wenig wissen.

Wir können ganz allgemein über die Stellung der L. m. d. folgendes sagen: Wir unterscheiden zunächst die sog. *echte bazilläre Hauttbc.*: Lupus V., Tuberkulosis colliquativa, verrucosa, miliaris ulc. Die eine mehr oder weniger charakteristische Tuberkulöse Struktur haben und bei denen der TB. Nachweis im Schnitt sehr häufig, im Tierversuch so gut wie immer gelingt und deren Träger eine starke Tuberkulinempfindlichkeit aufweisen. Eine zweite Gruppe, die der sogenannten *Tuberkulide* ist in ihrer mikroskopischen Struktur dadurch gekennzeichnet, dass man bei ihr alle Übergänge

zw. typischer tuberkulöser Struktur und ganz banalen Entwicklungsprozessen findet, dass man in einigen Fällen TB. mit Leichtigkeit nachweisen kann, in anderen Fällen dagegen, die sonst klinisch mit jenen völlig identisch sind, der Bazillennachweis nicht gelingt und schliesslich, dass sie nur bei tuberkulösen Individuen vorkommen. In eine *dritte Gruppe* können wir diejenigen Krankheitszustände rechnen, bei denen die klinische Beobachtung zu der Annahme eines *Zusammenhanges mit der Tuberkulose* geführt hat, deren tuberkulöse Aetiologie aber noch durchaus bestritten ist, weil bei ihnen TB. im Schnitt nicht nachgewiesen werden konnten; zu dieser Gruppe gehört: 1. der L. erythematodes, der keine tuberkulöse Struktur aufweist, deren Träger für gewöhnlich, aber nicht immer tuberkulös erkrankt sind und die nur in vereinzelten Fällen mit einer spezifischen Herdreaktion auf Tuberkulin reagieren; 2. Der Lupus pernio und das *Boecksche* Sarkoid, die eine nicht tuberkulöse oder zu mindest nicht typisch tuberkulöse Struktur haben und die durch eine absolute Reaktionslosigkeit dem Tuberkulin gegenüber ausgezeichnet sind.

Der L. m. d. wäre nach dem dem L. v. nahestehenden klinischen Bild und nach der histologischen Struktur den echten bazillären Hauttbc. insbesondere dem L. v. an die Seite zu stellen. Dass aber auch das klinische und das histologische Bild bei diesen Krankheitsbildern in manchen Zügen verschieden ist, habe ich bereits betont. Der Umstand, dass auch beim L. m. d. der TB. — Nachweis nur in vereinzelten Fällen geglückt ist, erinnert an das ähnliche Verhalten der Tuberkulide. In mancher Beziehung, besonders wegen der Kombination oberflächlicher und tiefer lokalisierten Knoten erinnert das klinische Bild des L. m. d. an diejenigen Tuberkulide, die man früher als Folliklis und Aknitis bezeichnet hat. Schliesslich ist die mangelhafte Reaktionsfähigkeit auf Tuberkulin eine Eigenschaft des L. m. d. die auf eine Analogie mit den L. eryt., L. pernio und Sarkoid *Boeck* hinweist.

In welchem Sinne wir das Krankheitsbild des L. m. d. deuten und in dem Rahmen der Hauttbc. einfügen sollen, ist eine mit Immunitätsproblemen sehr eng zusammenhängende, schwierige Frage. Wir müssten über die Bedeutung der tuberkulösen Struktur, über die Bedingungen des Weitergedeihens und des Absterbens von Bazillen im Gewebe und über die tuberkulöse Allergie und Tuberkulinempfindlichkeit vielmehr wissen, wollten wir auf diese Frage eine befriedigende Antwort geben können.

Was zunächst den Schwund von TB. aus tuberkulösem Gewebe anbetrifft, so wissen wir darüber, dass der Organismus umso mehr in der Lage ist TB. zu zerstören, je jünger die Erkrankung ist. Massive Infektionen auf tuberkulös jungfräulichem Boden wie wir das bei Säuglingen und bei unkultivierten Völkern sehen, erzeugt die lebhaftesten Abwehrvor-

gänge, die zu einer massenhaften Zerzstörung TB. Leiber führen kann. Je weiter die Erkrankung vorgeschritten ist, und je mehr sie einen chronischen Charakter annimmt, umso mehr nähert sich der Zustand im Verhältnis von Virus zu den Abwehrkräften dem Zustand eines Gleichgewichts. Der Krankheitsprozess schreitet langsamer vor als im Falle frischer Tuberkulose, die Reaktionsvorgänge seitens der Gewebe sind schwach und Hand in Hand damit wird der Abbau der TB. ein geringer.

Solche Formen, und dazu gehört der L. v., sind durch besondere Bazillenarmut ausgezeichnet. Die wenigen zurückgebliebenen Exemplare sind aber äusserst hartnäckig und können durch den natürlichen Abwehrkräften nicht beseitigt werden.

Durch seinen sehr trägen Verlauf nähert sich der L.m.d. den chronischen Formen der Tbc. Ja es übertrifft in dieser Beziehung den L. v. Der Immunitätszustand bei dem L. m. d. ist ausserdem noch insofern eigenartig, als hier im Gegensatz zum L. v. die Tuberkulinempfindlichkeit verhältnismässig sehr gering ist. Was diese geringe Reaktionsfähigkeit bedeutet, das können wir an Hand der Arbeiten von *Jesionek* uns folgendermassen vergegenwärtigen:

Aus der Reaktion zwischen tuberkulösen Gift und Bindegewebe entstehen Stoffe, die sich gegen das tuberkulöse Gift refraktär verhalten. Diese Refraktärstoffe können zunächst lokal und wenn sie resorbiert werden, auch im Gesamtorganismus die Tuberkulinempfindlichkeit herabsetzen, indem das refraktäre Verhalten den Körperzellen gewissermassen induziert wird. Man kann entsprechend dieser Vorstellung verschiedene Grade der Tuberkulinempfindlichkeit unterscheiden: Erstens kann die Affinität zwischen tuberkulose in Gift und Gewebe so hochgradig sein, dass schon der Gewebesaft die Tuberkuline chemisch bindet, so dass die Tuberkuline mit der Bindegewebszelle gar nicht in Reaktion treten können. Darauf beruht die negative Tuberkulinreaktion nicht tuberkulöser Menschen und Tiere. Entstehen durch fortgesetzte Tuberkulineinverleibung spezifischer Reflaktärstoffe, so wird die Empfindlichkeit der Gewebe herabgesetzt und es kommt zu Reaktionen mit den zur Fasersubstanz differenzierten alten ausgereiften Bindegewebszellen, die getötet und aufgelöst werden, sodass klinisch eine Nekrose entsteht. Bei einer weiteren Abschwächung der Affinität, werden die Bindegewebszellen und zwar die germinative Bindegewebszelle und deren Tochterzellen die embryonalen epitheloiden Zellen im Sinne *Weigert's* nur „partiell geschädigt", so dass eine Proliferation derselben zustande kommt. Schliesslich kann die Affinität gleich Null werden, so dass die Tuberkulineinverleibung weder gesundes noch tuberkulös erkranktes Gewebe zu beeinflussen vermag. Dieser letztere Zustand, der besonders nach oft wiederholter

Tuberkulineinverleibung aufzutreten pflegt, wird für gewöhnlich in der Literatur als *positive Anergie* bezeichnet.

Aber nicht nur künstliche Tuberkulineinspritzungen, sondern auch spontane Krankheitszustände können eine positive Anergie herbeiführen, als würde die andauernde Reaktion zwischen Bindegewebe und dem sich immer — durch TB.-Vermehrung — neu bildende Tuberkulin eine maximale Bildung von Refraktärstoffen nach sich ziehen.

So kann man die mangelhaften Herdreaktionen bei L. pernio, Salkoid-Boeck und z. T. auch beim L. m. d. in diesem Sinne und in völliger Übereinstimmung mit der Literaturangaben der neueren Zeit (siehe besonders *J. Jadassohn u. Martenstein)* als eine *„positive Anergie"* deuten. Der genauere Mechanismus der positiven Anergie bei diesen Krankheiten ist in der letzten Zeit Gegenstand vielfacher Untersuchungen gewesen. *W. Jadassohn* und *Martenstein* gingen dabei von Arbeiten von *Pickert* und *Löwenstein* einerseits, *Fellners* anderseits aus.

Pickert und *Löwenstein* fanden sogenannte *Antikutine* im Blutserum, die die Wirkung des Tuberkulins bei der *Pirquetschen* Hautreaktion aufheben bzw. abschwächen sollen. Solche Antikutine könnten im Wesentlichen mit den Refraktärstoffen *Jesionek's* identifiziert werden. *Fellner* glaubte dagegen im Papelsaft positiver Pirquetreaktionen tuberkulinverstärkende Substanzen nachweisen zu können, die die Tuberkulinwirkung in der Haut verstärken; *Fellner* nannte diese Substanzen *Prokutine.* Bei den uns interessierenden Hautkrankheiten fand zunächst *Martenstein,* dass das Serum der L. pernio Patienten in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle Stoffe enthält, die die Tuberkulinreaktion abschwächen. Auf diese Weise könnte die positive Anergie beim L. pernio mit Stoffen erklärt werden, die im Serum von L. pernio Kranken kreisen und die nach Art der Antikutine, die Tuberkulinreaktion abschwächen. Die anderen Krankheitsbilder die ebenfalls mit einer positiven Anergie einhergehen können, zeigten alle ein gegensätzliches Verhalten: Das Serum der positiv anergischen Sarkoid-Boeck und L. m. d. Kranken bewirkte nach Vermischung mit Tuberkulin eine Verstärkung der Hautreaktionen.

W. Jadassohn und *Martenstein* glauben nun dieses gegensätzliche Verhalten dadurch geklärt zu haben, dass sie durch Zerlegung des Blutserums in eine inaktive und aktive Komponente, sowohl verstärkende, wie abschwächende Substanzen in ein und demselben Serum nachgewiesen haben. Und zwar sollten die abschwächenden Stoffe nur zusammen mit Komplement wirken, infolgedessen durch Inaktivierung des Serums unwirksam werden, also ambozeptorartiger Natur sein. Dagegen sind die verstärkenden Substanzen nach W. J. und M. thermostabil und bereiten nach der Theorie von *W. Jadassohn* als Chemolysine (im Sinne *Sahlis*) aus dem Tuberkulin zuerst

ein Protuberkulopyrin und dann ein sehr giftiges Abbauprodukt: das Tuberkulopyrin. So könnte man daran denken, dass eine positive Anergie dann zustande kommt, wenn die die Tuberkulinreaktion abschwächenden Substanzen (Antikutine) im Blutserum und offenbar auch in allen Geweben überwiegen.

Schon die Grundlage der *W. Jadasson, Martensteinschen Theorie*, die die Existenz der Prokutine und Antikutine, versuchte man mit mehr oder weniger überzeugenden Versuchen mehrfach zu widerlegen *(u. a. Sorgo, Dietl, Dünner, Horowitz)*. Von *Frisch* und *Silberstein* konnten auch die weiteren Versuche von *W. Jadassohn* und *Martenstein* nicht bestätigt werden, trotzdem glaubte ich die Gelegenheit ergreifen zu sollen und die experimentellen Grundlagen der *W. Jadassohn* und *Martenstein* schen Theorie an Hand meines Falles nachzuprüfen.

Schon Martenstein untersuchte das Serum eines L. m. d. Kranken und fand nach der Methode von *Pickert* und *Löwenstein* eine Verstärkung der Tuberkulinwirkung durch das Serum; d. h. vermischte er das Serum mit Tuberkulin, so erhielt er bei allergischen tuberkulösen Patienten eine stärkere Hautreaktion mit dieser Mischung als mit der von Tuberkulin und Normalserum. Durch Trennung des aktiven und inaktiven Serums fand er aber auch Antikutine im Serum des L. m. d. Patienten.

In meinen Versuchen habe ich mich an die Vorschriften von *Martenstein* gehalten; bei der zweiten Versuchsreihe mussten die Versuchsbedingungen etwas abgeändert werden.

I. Versuchsreihe.

Blutentnahme am 8. VI. 1926. um 11 Uhr vormittags aus der Cubitalvene des L. m. d. Patienten. Nach 8 Stunden Abgiessen des Serums und Zubereitung von Serum-Alttuberkulin (Hoechst) — Mischungen so dass 1 %ige, 5 %ige, 10 %ige Tuberkulinlösungen entstehen. Die Mischungen werden zwei Stunden im Brutschrank bei 37° und 2 Stunden im Eisschrank gehalten, dann nach der Methode von. v. *Pirquet* nach *Skarifikation* mit dem Pirquet Bohrer auf 6 Lupus vulgaris Kranke verimpft. Gleichzeitig habe ich mein eigenes Serum als normales Kontrollserum in der gleichen Weise behandelt und parallel verimpft. W. a. R. in beiden Seren negativ. Als weitere Kontrolle habe ich Pirquetisierungen auch mit beiden Seren allein ausgeführt.

Die Mischungen und die Serumkontrollen wurden auf die Oberschenkel der Lupuspatienten mit dem Pirquetbohrer so verimpft, dass einer Mischung L. m. d. Serum (im Folgenden nach den Anfangsbuchstaben meines Patienten mit Th. S.

bezeichnet) + AT. — immer die entsprechende Mischung mit normalem Serum (N. S.) gegenüber stand.

Die Reaktionen wurden 24, 48, 72 und 96 Stunden nach der Verimpfung abgelesen und die Grösse der Reaktionszone in Millimetern, die Art der Rötung und Schwellung textlich genau protokolliert.

Von einer ausführlichen Wiedergabe der Protokollen kann hier abgesehen werden, da das Ergebnis der Vergleichenden Ablesungen genau nach den Protokollen graphisch aufgezeichnet ist (Siehe Anhang: Tafel I.), wobei ich nicht nur die Reaktionsgrösse, sondern auch die Stärke der Rötung bzw. Schwellung berücksichtigt habe.

Das Ergebnis der Ablesung der Reaktionen auf 5% und 10%-igen Tuberkulinserumgemischen bei der ersten Versuchsreihe ist auf der graphischen Tafel: Fig. Nr. 1 bis 12 abgebildet. Die 1 %-igen Serumtuberkulingemischen und beide Sera allein ergaben keine Reaktionen.

Auszug aus den Protokollen: Die Wirkung des L. m. d. Serums auf AT. verglichen mit der des NS. auf AT. war:

I. V. R.

Die Wirkung des ThS. auf AT. im Verhältnis der des NS auf AT.	1%	5%	10%
War abschwächend	—	4	5
verstärkend	—	—	1
des Normalserums gleich	2	2	—
alle Reaktionen negativ	4	—	—
Im ganzen verimpit	6-	6-	6 mal

Diese Versuchsserie zeigte, dass das Serum des L. m. d. Patienten — verglichen mit dem Normalserum — eine deutliche Abschwächung der Tuberkulinwirkung hervorrief. Dieses Ergebnis sprach anscheinend für das Vorhandensein grosser Antikutinmengen im Serum des L. m. d. Patienten, im Gegensatze zu dem Fall *Martensteins*, der Prokutine im Überschuss zeigte.

Nach den oben erwähnten theoretischen Überlegungen *W. Jadassohns* hätte man erwarten können, dass durch Inaktivierung des Serums die Wirkung der Antikutine vermindert wird und dass die vergleichende Prüfung eine verstärkende Wirkung des inaktiven Serums gegenüber der abschwächenden Wirkung des aktiven Serums ergeben wird. Um dies nachzuprüfen habe ich eine zweite Versuchsreihe angestellt, wo ich auch die erste Versuchsreihe wiederholt habe.

II. Versuchsreihe.

Es werden die Seren des L. m. d. Patienten und eines mit Skabies behafteten Wa-negativen und tuberkulosefreien Patienten untereinander verglichen. 6 Stunden nach der Blutentnahme werden die Seren abgegossen. Je ein Teil beider Seren wird bei 56° inaktiviert; aktive und inaktine Sera werden 39 Stunden lang (!) bei Eisschranktemperatur aufbewahrt und dann mit Tuberkulin in der Weise vermengt, dass 5 % und 10% -ige Tuberkulinlösungen entstehen. Die Mischungen werden 2 Stunden im Brutschrank, dann wieder 24 Stunden im Eisschrank aufbewahrt. Impfung am 18. IV. 1926 auf 6 Patienten (L. v. bezw. Skrophuloderma).

Die zweite Versuchsreihe zeigt folgendes Ergebnis:

II. V. R. a)

Die Wirkung des ThS. auf AT. im Verhältnis der des NS. auf AT.	5%	10%
War abschwächend	4	2
verstärkend	1	3
des Normalserums gleich	1	1
alle Reaktionen negativ	—	—
Im ganzen verimpft	6-mal	6-mal

Der wiederholte Vergleich der Wirkung des L. m. d. Serum auf Tuberkulin gegenüber der des normalen ergab auch hier in der Mehrzal der Fälle eine Abschwächung, jedoch in viel geringerem Masse, wie oben und mit der 10 %-igen Mischung zeigte er sogar eine, in der Mehrzahl verstärkende Wirkung. (Siehe auch graph. Tafel Nr. 13 bis 24).

II. V. R. b)

Die Inaktivierung wirkte auf die Reaktion	Beim NS. 5%	Beim NS. 10%	Beim T h. S. 5%	Beim T h. S. 10%
abschwächend	3	1	2	3
verstärkend	3	4	4	2
nicht	—	1	—	1

Die vergleichende Prüfung des inaktiven Serums gegenüber des aktiven zeigte sowohl beim anergischen, wie beim normalen Serum eine sowohl verstärkende, wie auch abschwächende, Wirkung, also gänzlich undeutliche Resultate (Siehe Tafel Nr. 43 bis 66).

Es zeigte sich im Weiteren, dass das inaktive L. m. d. Serum auf AT gegenüber des inaktiven normalen Serum in der Mehrzahl verstärkend wirkte:

Die Wirkung des inaktiven T. h. S. auf AT. im Verhältnis der des inaktiven NS. auf AT.	5 %	10 %
War abschwächend	2	1
verstärkend	4	3
gleich des Normalserums.	—	2
alle Reaktionen negativ	—	—
Im ganzen verimpft	6 mal	6 mal

II. V. R. c)

(Vergleiche hierzu Tafel Nr. 43—66).

Da diese Ergebnisse viel zu undeutlich waren um daraus irgendwelche Schlussfolgerungen ziehen zu können, habe ich die erste Versuchsreihe nochmals wiederholt und diesmal auch mit AT. allein die Wirkung beider Sera verglichen.

III. Versuchsreihe.

Wiederum wurde mein eigenes Serum als Kontrolle angewendet; die Technik blieb dieselbe, wie sie bei der ersten Versuchsreihe war.

Die dritte Versuchsreihe ergab folgende Resultate:

Die Wirkung des ThS. auf AT. im Verhältnis der des NS. auf AT.	1 %	5 %	10 %
War abschwächend	—	1	1
verstärkend	3	2	3
des Normalserums gleich	1	—	1
alle Reaktionen negativ	2	3	1
Im ganzen verimpft	6-mal	6-mal	6-mal

III.V.R. a)

Der wiederholte Vergleich der Wirkung des aktiven L. m. d. Serum gegenüber der des normalen ergab im Gegensatze zu der ersten Versuchreiche und übereinstimmend mit *Martensteins* Resultaten eine deutliche Verstärkung (Tafel Nr. 25-42).

b) Folgende Tabellen zeigen die Wirkung der Tuberkulinserumgemische, verglichen mit der Wirkung des AT. allein.

III. V. R. b) 1			
Die Wirkung des Normalserums auf A. T	1%	5%	10 %
war abschwächend ...	4	3	3
verstärkend	—	—	—
des Normalserums gleich	—	1	1
alle Reaktionen negativ	2	2	2

III. V. R. b) 2			
Die Wirkung des ThS auf AT	1%	5%	10 %
war abschwächend	2	3	2
verstärkend	—	1	—
des Normalserums gleich	2	—	2
alle Reaktionen negativ	2	2	2

Wie diese Tabellen zeigen schwächte sowohl das normale, wie das anergische Serum die Wirkung des AT.-s ab, jedoch das normale in noch viel höherem Masse. (Siehe Tafel Nr. 25. bis 42).

Epikrise.

Wenn wir die zusammengehörigen Resultate der drei Versuchsreihen betrachten, ergibt sich folgendes Gesamtergebnis:

Es ergibt sich erstens:

Gesamtergebnis	Die Wirkung des ThS. auf AT. im Verhältnis der des NS auf AT.	1%	5%	10%
	war abschwächend	—	9	8
	verstärkend	3	3	6
	des Normalserums gleich	3	3	2
	alle Reaktionen negativ	6	3	2
	Im ganzen verimpft	12 mal	18 mal	18 mal

dass zwar die Wirkung des L. m. d. auf Tuberkulin verglichen mit der des normalen Serums in der Mehrzahl der Fälle eine abschwächende ist, dass aber die Zahl der Fälle, die Verstärkung zeigen, eine viel zu hohe ist, um eine einheitliche Schlussfolgerung daraus ziehen zu können.

Zweitens finde ich, dass sowohl das Serum des L. m. d. Patienten, wie das normale Serum die Wirkung des Tuberkulins abschwächt. (Siehe Tabelle III. b) 1. und b) 2.

Drittens finde ich keine nennenswerten Differenzen zwischen der Wirkung des aktiven und des inaktiven Serums auf die AT. Wirkung in der Haut (Siehe Tafel Nr. 43 bis 66).

ZUSAMMENFASSUNG

1. Es wird ein Fall von Lupus miliaris disseminatus beschrieben und die Klinik, Histologie, Bakteriologie und Pathogenese der Erkrankung erörtert.

2. Es wird versucht, die beim L. m. d. vorhandene geringe Tuberkulinempflichkeit der Krankheitsherde auf Immunstoffe zurückzuführen, die die biologische Wirkung des Tuberkulins abschwächen.

3. Die diesbezüglichen Theorien von *W. Jadassohn* und *Martenstein* sowie ihre Versuchsergebnisse konnten durch die von mir angestellten Versuche nicht bestätigt werden.

LITERATUR

Die Literaturangaben über L. m. d. finden sich in der Monographie von:

L. Kumer, Zur Kenntnis des L. m. d. (Tilbury Fox) und seiner Beziehungen zu verwandten Krankheitsbildern. Archiv für Derm. u. Syphil, *143*, 226. 1923.

Literatur über Pro- und Antikutine:

Citron, Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 36 und 1909, Nr. 51.
Dietl, Med. Klinik, 1921, Nr. 21.
Dünner u. Horovitz, Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 665.
Escherich, Wien, Klin. Wochenschr. 1910, Nr. 20 (Beilage).
B. Fellner, Wien, klin. Wochenschr. 1919, S. 937.
„ Volkmann Vorträge Nr. 779/80, 1919 A. Barth, Leipzig.
J. Jadassohn, Wien, Tuberkulid Referat 1913.
W. Jadassohn, Berlin, klin. Wochenschr. 1923, S. 913.
W. Jadassohn u. Martenstein, Berlin, klin. Wochenschr. 1923, S. 1210.
A. Jesionek, Biologische Vorfragen d. Exp. Tuberkuloseforschung 1922, A. Barth, Leipzig.
„ Deutsch. Med. Wochenschr. 1925, Nr. 1, Nr. 2, Nr. 3.
„ Ztschr. f. Tuberkulose. Bd. 48, H. 1, 1924.
Lewandowsky, Tbc. der Haut, 1916. Springer, Berlin.
E. Löwenstein, Hdb. von Kolle-Wassermann, Bd. V, S. 609.
Martenstein, Archiv f. Derm. u. Syphil.
131, 180, 1921.
136, 317, 1921.
142, 279, 1923.
147, 70, 1924.

Martenstein u. Schapiro, Deutsche med. Wochenschr. 1923, Nr. 29.
Pickert u. Löwenstein, Deutsche med. Wochenschrift 1908, S. 2263.
Sahli, Ebenda, 1924, Nr. 49, S. 1715.
Sorgo, Wien, klin. Wochenschr. 1913, S. 1837 (Beilage).

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht

Herrn Professor Dr. A. Jesionek

und

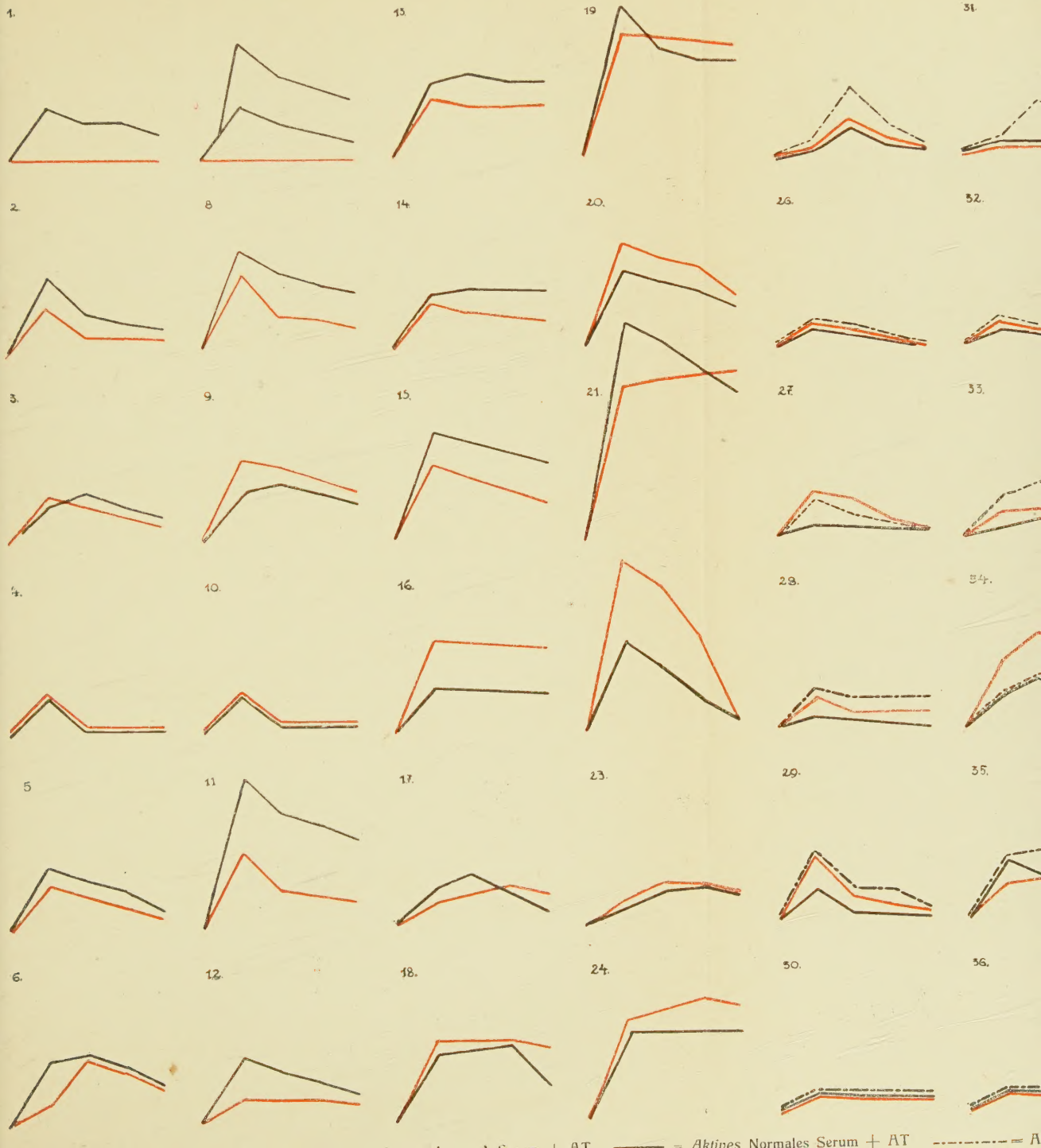
Herrn Privatdozent Dr. St. Rothman

für die Überlassung der Arbeit und des Materials, sowie für die Unterstützung bei der Bearbeitung des Themas meinen ergebensten Dank auszusprechen.

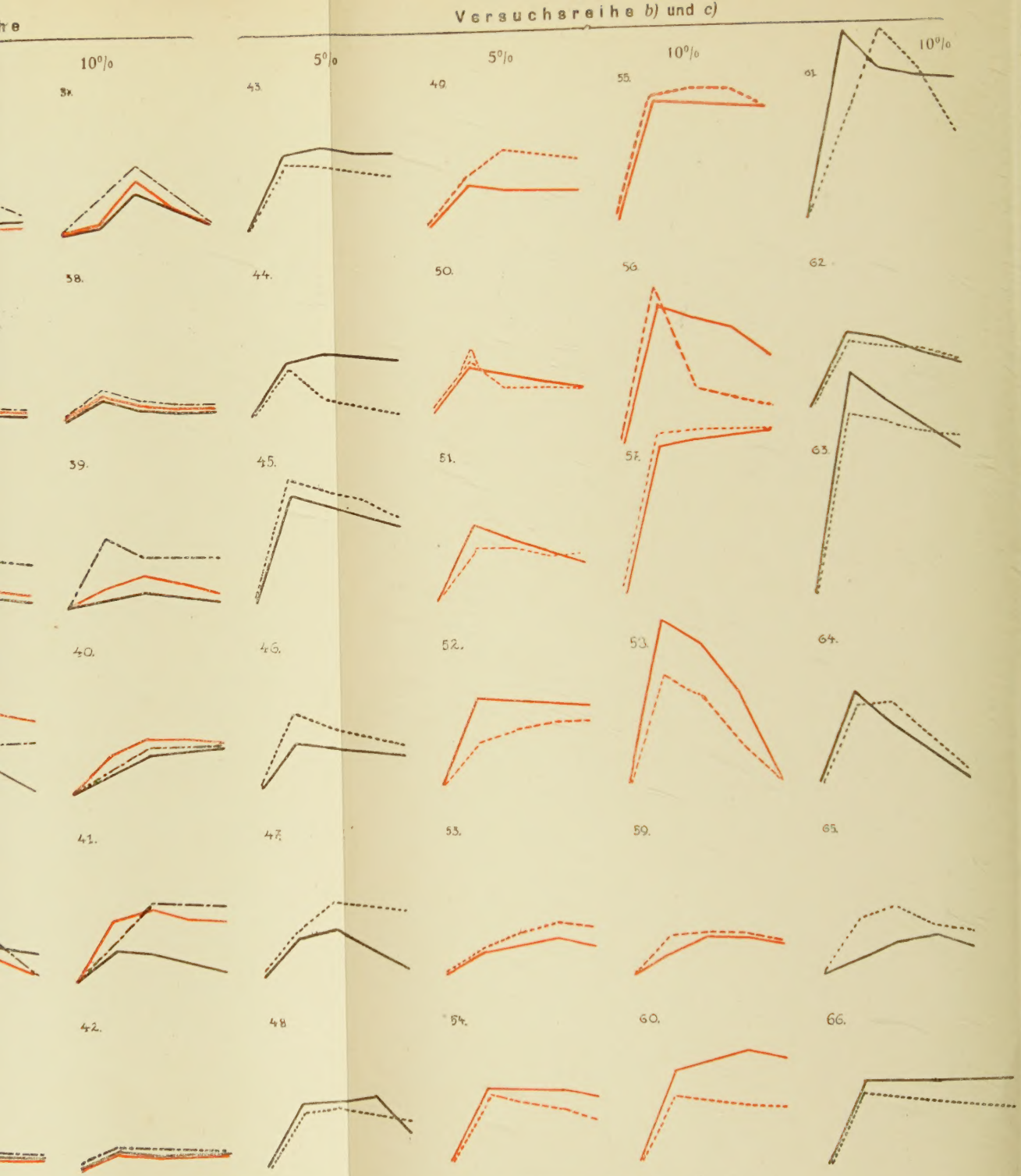
LEBENSLAUF

Geboren am 23 März 1902 in Corbu (Siebenbürgen). Die Volksschule habe ich in Klausenburg absolviert. Besuchte erst das Budapester und Neumarkter ev. ref. Obergymnasium, dann das premontratenser Obergymnasium in Grosswardein, wo ich im Jahre 1919 die Matura erwarb.

Vom Vintersemester 1920 bis Wintersemester 1922 studierte ich an den Prager Universitäten, vom Sommersemester 1922 bis Sommersemester 1923 besuchte ich die Universität zu Wien. Vom Vintersemester 1923/24 bis Wintersemester 1924/25 leistete ich Militärdienst. Seit Sommersemester 1925 studiere ich an der Hessischen Landes-Universität zu Giessen.


Versuchsreihe
Versuchsreihe a)
Versuchs
5%
10%
5%
10%
1%
5%
1.
2.
3.
4.
5
6.
8
9.
10.
11
12.
13.
14.
15.
16.
17.
18.
19
20.
21.
23.
24.
26.
27.
28.
29.
30.
31.
32.
33.
34.
35.
36.
= Aktives Normales Serum + AT
= A

Versuchsreihe *b)* und *c)*



(Höchst) allein ..... = *Inaktives Normal-Serum* – – – – – (= *Inaktives* L. m. d. Serum + AT.